

جهان داروسازی در سال ۲۰۰۶

قسمت ششم

دکتر بهنام اسماعیلی

بیوفارماسیوتیکال شرکت Chiron دیگر در فهرست وجود ندارد، زیرا توسط شرکت نوونوردیسک دانمارک خریداری شد. گفته می‌شود دو شرکت Serono و Medimmune نیز وضعیت مشابهی خواهند یافت.

از این شماره ده شرکت اول بیوفارماسیوتیکال دنیا و وضعیت فروش آن‌ها در سال ۲۰۰۶ را طی دو قسمت مورد بررسی قرار می‌دهیم. در سال ۲۰۰۶ همانند چند سال قبل شرکت Amgen در رتبه اول شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال قرار گرفت. روی رتبه‌های سوم یعنی شرکت نوونوردیسک دانمارک و رتبه چهارم یعنی شرکت ucp تازه واردهای جدول برترین‌های بیوفارماسیوتیکال دنیا هستند. شرکت نوونوردیسک طی سال ۲۰۰۴ و ۲۰۰۵ در جمع ۲۰ شرکت اول داروسازی مورد بررسی قرار گرفت ولی از سال ۲۰۰۶ به جدول شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال منتقل شد که علت آن اولاً ماهیت داروهای پرفروش نوونوردیسک و ثانیاً تصمیم این شرکت بر توقف هرگونه مطالعه بالینی بر روی داروهای جدید به غیر از فراورده‌های بیولوژیک بود. از جمع شرکت‌های

| ده شرکت اول بیوفارماسیوتیکال در سال ۲۰۰۶ | | |
|--|-----------------|----------|
| 1 | Amgen | \$13,858 |
| 2 | Genentech | \$7,640 |
| 3 | Novo Nordisk | \$6,526 |
| 4 | UCB Group | \$2,711 |
| 5 | Biogen Idec | \$2,592 |
| 6 | Gilead Sciences | \$2,588 |
| 7 | Serono | \$2,498 |
| 8 | Genzyme | \$2,278 |
| 9 | Medimmune | \$1,221 |
| 10 | Millennium | \$220 |

| Drug | Indication |
|----------|--|
| aranesp | chemotherapy-induced anemia, anemia assoc, with chronic kidney disease |
| vectibix | metastatic colorectal cancer |

در دستور کار قرار گیرد. حتی مراکز درمانی و بیمه‌های امریکا خارج کردن این گروه از داروها از سید حمایتی و پرداخت هزینه‌های مربوطه را مورد بررسی قرار دادند. دولت امریکا طی سال ۲۰۰۵ مبلغ ۲ میلیارد دلار برای جبران هزینه‌های درمان به سه داروی Procrit و Epogen، Aranespt و Aranesp پرداخت کرده است. مخالفان حمایت از این داروها معتقدند اخذ نتایج درمان مناسب در بیماران خاص مستلزم تجویز مقادیر بالای این گونه داروها است که علاوه بر افزایش هزینه‌های درمانی، عوارض جانبی شدیدی در پی خواهد داشت. دو داروی Epogen و Aranesp حدود نیمی از درآمد ۱۳/۹ میلیارد دلاری آمژن را در سال ۲۰۰۶ به خود اختصاص داده‌اند. Aranesp در سه ماهه اول ۲۰۰۷ با ۱۴ درصد افزایش فروش به رقم یک میلیارد دلار دست یافت گرچه این افزایش در بازار امریکا تنها ۱۰ درصد و فروش آن ۶۵۴ میلیون دلار بوده است. طبق اعلام شرکت آمژن در بیماران مبتلا به سرطان ریه، خطر مرگ را افزایش نمی‌دهد. مطالعه دوم نشان داد که در کم‌خونی ناشی از سرطان و نه کم‌خونی ناشی از شیمی درمانی مصرف Aranesp نه تنها نیاز به تزریق خون و پلاکت را کم نمی‌کند بلکه میزان

۱ - Amgen

شرکت آمژن در سال ۱۹۸۰ تاسیس و بیست هزار نفر پرسنل دارد.

□ وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۱۳/۸۵۸ میلیارد دلار با ۱۵ درصد افزایش

درآمد کل: ۱۴/۲۶۸ میلیارد دلار با ۱۵ درصد افزایش

درآمد Royalty: ۴۱۰ میلیون دلار بدون تغییر
درآمد خالص: ۲/۹۵۰ میلیون دلار با ۲۰ درصد کاهش

بودجه R&D: ۳/۳۶۶ میلیون دلار با ۴۵ درصد افزایش

آنمی یا کم‌خونی ضعف و ناراحتی را از زانوهای شرکت آمژن خارج کرد. سال‌ها رشد مداوم مصرف این گروه از داروها به‌عنوان اصلی‌ترین زمینه فعالیت‌های مطالعاتی شرکت آمژن مدنظر قرار می‌گیرد. FDA در سال ۲۰۰۷ هشدار در زمینه عوامل محرک اریتروپویتین ساز یا ESAs (Erythropoiesis Stimulating Agents) صادر کرد که در درمان کم‌خونی همانند داروهای Aranesp آمژن و Epogen شرکت جانسون اند جانسون به کار می‌روند. بلافاصله FDA از دو شرکت مذکور خواست تا هرگونه تبلیغ مستقیم برای مصرف‌کنندگان یا DTC مربوط به داروهای خود را متوقف کنند. FDA در می ۲۰۰۷ اعلام کرد مصرف این داروها تنها باید در بیماران سرطانی مصرف شوند و توصیه کرد برای بررسی تاثیر این داروها بر میزان رشد تومورهای سرطانی و یا کاهش میزان بقا این بیماران مطالعات جدیدی

برای درمان سرطان پیشرفته کولون را هم رد کرده است. اروپاییان معتقدند این دارو از کارایی اعاده شده برخوردار نیست. آمژن در پی آن است که ثبت مجدد این دارو را به صورت درمان منفرد سرطان کولون پس از اثبات عدم کارایی ترکیب درمان‌های رایج به سرانجام رساند. Vectibix نکته روشن و امیدوارکننده فعالیت آمژن در سال ۲۰۰۶ است که حاصل همکاری طولانی مدت بین دو شرکتی است که آمژن چند سال قبل آن‌ها را خریده است. Immunex و Abgenix دو شرکت مذکور هستند. با ثبت Vectibix در سپتامبر ۲۰۰۷ توسط FDA، آمژن عملاً اولین داروی ضدسرطان خود را به بازار عرضه کرد. در سه ماهه پایانی ۲۰۰۶ فروش این دارو ۳۹ میلیون دلار و در سه ماهه اول ۲۰۰۷ مبلغ ۵۱ میلیون دلار گزارش شده است. مطالعات انجام شده در آمریکا در سال ۲۰۰۷ حاکی از افزایش میزان بقا و عدم پیشرفت سرطان متاستاز داده کلورکتال توسط این دارو در بیمارانی

مرگ و میر را تا ۴۵ درصد افزایش می‌دهد. داروهای ضدکم‌خونی آمژن از طریق دیگری هم تحت فشار قرار دارند. در ماه می ۲۰۰۷ شرکت روش سوییس تایید اولیه برای داروی Mircera را در اروپا به دست آورد. Mircera در صورت عدم مواجهه با مشکل خاصی تا پایان سال ۲۰۰۷ به تایید نهایی رسیده و به بازار عرضه خواهد شد. Mircera رقیب جدید داروهای آمژن است. آمژن علیه روش به علت عدم رعایت Patent داروهای خود شکایت کرده است. دادگاه آمریکا ادعای قبل آمژن علیه دو شرکت سانونی - آونتیس و Shire را به علت مشابه وارد ندانسته بود. ادعا و شکایت مشابه شرکت آمژن علیه دو شرکت هونست ماریون - راسل و شرکت Transkaryotic نیز مردود شمرده شده است. آمژن حداقل در اروپا با شرایط مناسبی روبه‌رو نمی‌باشد. علاوه بر قبول ثبت Mircera شرکت روش توسط کمیسیون بهداشت اروپا، این کمیسیون ثبت داروی جدید آمژن یعنی Vectibix

طرح‌های مطالعاتی تا مرحله IIB

| Drug | Indication |
|------------------|--|
| amg 531 | immune thrombocytopenic purpura |
| darbepoetin alfa | anemia in heart failure, cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes |
| denosumab | bone loss induced by hormone ablation therapy for breast cancer or prostate cancer, postmenopausal osteoporosis, prevention of cancer-related bone damage, prevention of bone metastases |
| cinacalcet HCl | cardiovascular disease in patients with secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease undergoing maintenance dialysis |
| panitumumab | first - and second - line colorectal cancer |

داروهای پرفروش

| Drug | Indication | \$ | (+/-%) |
|----------|---|-------|--------|
| aranesp | chemotherapy-induced anemia | 4,121 | 26 |
| enbrel | rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis | 2,879 | 12 |
| neulasta | chemotherapy-induced neutropenia | 2,710 | 18 |
| epogen | anemia | 2,511 | 2 |
| neupogen | chemotherapy | 1,213 | 0 |

Account for 97% of total biopharma sales, down from 98% in 2005.

است. این شرکت مطالعه مرحله سوم این دارو در درمان PMO یا پوکی استخوان پس از یائسگی را در حال انجام داشته، ضمن آن که مصرف Deno-sumab در درمان سرطان پستان نیز در دستور کار آمژن قرار دارد. کارای این دارو در درمان آرتریت روماتوئید نیز مورد ادعای دیگر شرکت آمژن است. البته این دارو موجب کاهش درد و التهاب نشده و فقط روند تخریب استخوان‌ها را متوقف می‌سازد. با توجه به این که Denosumab در زمینه درمان PMO رقیب جدی به نام Reclasta (ساخت شرکت نوارتیس) را دارد ممکن است شرکت آمژن بیشتر بر کاربرد ضدسرطان آن متمرکز شود. انجام این مطالعات موجب شد که آمژن با ۴۵ درصد افزایش بودجه R&D خود را در سال ۲۰۰۶ به رقم ۳/۴ میلیارد دلار برساند. در سه ماهه اول سال ۲۰۰۷ نیز آمژن ۸۰۳ میلیون دلار صرف مطالعات R&D کرد که نسبت به مدت مشابه سال ۲۰۰۶ ۲۹ درصد افزایش نشان می‌دهد. هزینه انجام شده R&D در سه ماهه پایانی سال ۲۰۰۷ رقم

بوده است که شیمی درمانی آن‌ها موفقیت‌آمیز نبوده است. مطالعات در زمینه کاربرد Vectibix همراه با سایر داروهای ضدسرطان نتایج مثبتی در پی نداشته است. در مطالعه مذکور Vectibix به ترکیب درمانی برنامه‌های شیمی درمانی مرسوم به اضافه داروی Avastin شرکت Genentech افزوده شد ولی نتیجه حاصل فقط افزایش میزان سمیت شیمی درمانی بود.

البته تمامی اخبار پیرامون آمژن منفی نبوده است. داروی AMG531 این شرکت در مطالعات مربوط به درمان ITD یا Immune Thrombocytopenia Purpura و همچنین MDS یا Myelodysplastic Syndromes با نتایج مثبت و امیدوارکننده‌ای همراه بوده است. حداقل سالانه ۲۰-۱۰ هزار نفر در آمریکا به MDS مبتلا می‌شوند. آمژن داروی AMG531 را که یک محرک رشد پلاکت است در اواخر سال ۲۰۰۷ جهت بررسی به FDA عرضه کرده است. Deno-sumab نکته روشن دیگر در کارنامه شرکت آمژن

□ وضعیت مالی

درآمد دارویی: ۷/۶۴۰ میلیارد دلار با ۳۹ درصد افزایش
 درآمد کل: ۹/۲۸۴ میلیارد دلار با ۴۰ درصد افزایش
 درآمد Royalty: ۱/۳۵۴ میلیارد دلار با ۴۵ درصد افزایش
 درآمد خالص: ۲/۱۱۳ میلیارد دلار با ۶۵ درصد افزایش
 بودجه R&D: ۱/۷۷۳ میلیارد دلار با ۴۰ درصد افزایش
 شرکت Genentech سال ۲۰۰۶ را با موفقیت شروع کرد. در نیمه اول این سال داروی Lucentis به تایید FDA رسید و طی مدت ۶ ماهه حضور در بازار رقم ۳۸۰ میلیون دلار فروش کرد. Lucentis یک مهارکننده VEGF است. افزایش فروش این دارو در سه ماهه اول ۲۰۰۷ ادامه یافت و به رقم ۲۱۱ میلیون دلار رسید. کارایی Lucentis در درمان wet age-related macular degeneration بسیار بالا بوده و شرکت Genentech برای

یک میلیارد دلار بوده است. آمژن مطالعات خود را عمدتاً در تعداد زیادی مراکز درمانی (حداقل ۲۰۰ مرکز) انجام می‌دهد. شرکت آمژن در سال ۲۰۰۷ تعدادی شرکت‌های کوچک دیگر را خریداری کرد که عبارتند از Alantnos Pharmaceuticals با رقم ۳۰۰ میلیون دلار (برای داروهای ضد دیابت) شرکت Ilypsa به رقم ۴۲۰ میلیون دلار (برای داروهای کلیوی) و شرکت Avidia به رقم ۲۹۰ میلیون دلار.

میزان فروش شرکت آمژن طی چند سال اخیر کمتر از ۲۰ درصد افزایش نداشته است ولی به نظر می‌رسد دوران رشد و شکوفایی این شرکت به سر آمده و احتمالاً تا پایان سال ۲۰۰۷ این درصد به عدد ده رسیده است. با این وجود شرکت آمژن هنوز هم بزرگ‌ترین شرکت بیوفارماسیوتیکال دنیا است و حداقل از این نظر دو برابر دو شرکت تعقیب‌کننده خود درآمد دارد. به نظر می‌رسد آمژن نیز همانند فایزر و مرک در آینده با مشکلات عدیده‌ای از نظر وابستگی به فروش بالای یک یا دو محصول خود مواجه شود. دولت امریکا جهت جلوگیری از شکایت‌های متعدد شرکت تولیدکننده داروی بیولوژیک در حال تصویب قانونی است به نام Biosimilars که حضور اقلام متعدد با کارایی یکسان درمانی را امکان‌پذیر می‌سازد. بدیهی است این اقلام از روش تولید و ساختار شیمیایی تقریباً یکسانی نیز برخوردارند.

۲ - Genentech

شرکت آمریکایی Genentech با بیش از ده هزار نفر پرسنل از سال ۱۹۷۶ فعالیت می‌کند.

موارد ثبت جدید

| Drug | Indication |
|---------------------------|--|
| avastin with chemotherapy | first-line non-small cell lung cancer, second line metastatic colorectal cancer |
| rituxan | first-line CD20-positive, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, low-grade NHL, rheumatoid arthritis |
| lucentis | neovascular wet AMD |

Lucentis برطرف شده است. قبل از آن چشم‌پزشکان امریکایی از Avastin برای درمان این عارضه چشمی استفاده می‌کردند ولی از هر ویال تنها بخش کمی استفاده می‌شد که عملاً هزینه نهایی بیمار را بیشتر می‌کرد. شرکت Genentech همواره به علت عرضه داروهای خود با قیمت بالا مورد انتقاد و بحث صاحب‌نظران بوده است. گرچه مدیران این شرکت معتقدند این گونه قیمت‌ها به منظور داشتن بودجه کافی برای مطالعات بیشتر و دستیابی به داروهای کارآمدتر لازم و ضروری است، به هر حال مارژین درآمدی Genentech از سه داروی اول خود یعنی Avastin، Herceptin و Rituxan همواره مورد انتقاد بوده است.

موارد در حال ثبت

| Drug | Indication |
|---------------------------|--------------------------------------|
| herceptin | adjuvant HER2-positive breast cancer |
| avastin with chemotherapy | first-line metastatic breast cancer |

هر تزریق مبلغ ۲۰۰۰ دلار دریافت می‌کند. Lucentis در واقع فرمولاسیون تغییر یافته داروی ضدسرطان Avastin همین شرکت است. مولکول بزرگ Avastin کاربرد آن را به علت نفوذ پایین در شبکه چشم با محدودیت مواجه می‌ساخت که با فرمولاسیون خاص انجام شده این شکل در

طرح‌های مطالعاتی تا مرحله IIB

| Drug | Indication |
|--------------------------|---|
| 2nd generation anti-CD20 | lupus nephritis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus |
| altu-238 | adult growth hormone deficiency |
| avastin | multiple cancer indications |
| avastin +/- tarceva | first-line metastatic, non-squamous, NSCLC |
| herceptin +/- avastin | first-line HER2+ metastatic breast cancer |
| herceptin +/- pertuzumab | HER2-positive metastatic breast cancer |
| lucentis | diabetic macular edema, retinal vein occlusion |
| rituxan | follicular NHL, relapsed CLL |
| rituxan | ANCA-associated vasculitis |
| tarceva | adjuvant non-small cell lung cancer, first-line metastatic NSCLC |
| TNKase | catheter clearance |
| xolair | pediatric asthma |

داروهای پرفروش

| Drug | Indication | \$ | (+/-%) |
|----------------------|--------------------------------------|-------|--------|
| rituxan | lymphoam, rheumatoid arthritis | 2,071 | 13 |
| avastin | colorectal cancer | 1,746 | 54 |
| herceptin | breast cancer | 1,234 | 65 |
| xolair | asthma | 425 | 33 |
| tarceva | lung cancer | 402 | 46 |
| lucentis | wet age-related macular degeneration | 380 | n/a |
| nutropin / protropin | growth hormone | 378 | 2 |
| activase / TNKase | thrombolytics | 243 | 11 |

Account for 90% of total biopharma sales, up from 89% in 2005.

افزایش سهم درآمد این شرکت از فروش Xolair نیز خواهد شد. Genentech زمانی اقدام به خرید Tanox کرد که هنوز FDA از این شرکت نخواستہ بود هشدار مربوط به خطر بروز علائم آنافیلاکسی را در اثر مصرف این دارو بر روی جعبه‌های آن ذکر کند. گرچه بروز این عارضه در زمان ثبت Xolair و به میزان یک درصد در مدارک شرکت اعلام شده بود ولی با ورود دارو به بازار و افزایش تعداد مصرف‌کننده مشخص گردید بروز این عارضه بسیار بیشتر از یک درصد گزارش شده بوده است.



شرکت Genentech نسل جدید داروهای ضدآرتريت روماتويد را تحت عنوان anti-CD20 در مراحل پایانی مطالعات بالینی دارد. این Ocrelizumab از جمله این داروها است. این دارو محصول مشترک Genentech و بیوژن است، گرچه این دو شرکت بر سر مسایل حقوقی قرارداد فیما بین با مشکلات و اختلاف نظرانی مواجه هستند. پروژه مهم دیگر Genentech هورمون رشد انسانی است که این شرکت Altus pharmaceuticals در دست مطالعه دارند.

شرکت Genentech بالاخره خط مشی ۳۰ ساله خود را کنار گذاشت و در سال ۲۰۰۶ اولین خرید خود را انجام داد. هدف خرید شرکت Tanox به رقم ۹۱۹ میلیون دلار بود که قبلاً با Genentech و نوارتیس سوییس برای تولید داروی ضدآسم و Xolair همکاری کرده بود. خرید Tanox علاوه بر افزایش توان تحقیقاتی Genentech موجب